



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**LUDMILLA ARAÚJO DA PAIXÃO**

**COLONIZAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E SUA INFLUÊNCIA NA  
SAÚDE DO HOSPEDEIRO**

Trabalho de conclusão de curso,  
apresentado no formato de artigo científico  
ao UniCeub como requisito parcial para a  
conclusão do curso de bacharelado em  
Biomedicina.

Orientadora: Professora Fabíola Fernandes  
dos Santos Castro.

**BRASÍLIA**

**2015**

# A COLONIZAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E SUA INFLUÊNCIA NA SAÚDE DO HOSPEDEIRO

LUDMILLA ARAÚJO DA PAIXÃO \*  
FABÍOLA FERNANDES DOS SANTOS CASTRO \*\*

## Resumo

A microbiota intestinal tornou-se uma fonte de estudo extremamente importante para o conhecimento e tratamento de determinadas patologias. O trato gastrointestinal é um órgão estéril ao nascimento, adquirindo micróbios logo após o parto. Dentre suas principais funções destacam-se a imuno-modulação, contribuição nutricional e resistência à colonização por bactérias patogênicas. Sofre alterações por fatores externos e internos como meio ambiente, antibióticos, alimentação, sistema imunológico, genético, probióticos e prebióticos. Novos tratamentos têm surgido de maneira promissora para o combate de determinadas doenças entéricas, como o transplante de fezes, que apesar de ser recente apresenta ótimos resultados. O Trabalho tem como objetivo relatar a colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa, com artigos publicados entre os anos de 1999 a 2015.

**Palavras-chave:** microbiota intestinal, gastrointestinal, colonização bacteriana, probióticos, prebióticos e transplante de fezes.

## COLONIZATION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA AND ITS INFLUENCE ON HEALTH HOST.

### Abstract

The intestinal microbiota has become an extremely important study source for knowledge and treatment of certain pathologies. Gastrointestinal tract is a sterile organ at birth, acquiring microbes immediately after child-birth. Between its functions, it can point out: immunomodulation, nutritional contribution and resistance to colonization by pathogenic bacteria. It is altered by external and internal factors such as environment, antibiotics, nutrition, immune system, genetics, probiotics and prebiotics. New treatments have been a promised way to combat some enteric diseases, how for example, transplanting stool, which despite being recent, it shows great results. The work aims to report the colonization of the intestinal microbiota and its influence on the health of the host. It conducted a literature narrative review with published articles between the years 1999 to 2015.

**Keywords:** intestinal tract, gastrointestinal bacterial colonization, probiotics, prebiotics and transplant faeces.

\*Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCeub.  
ludmillaaraujopaixao@gmail.com

\*\*Biomédica. Pós-graduada em microbiologia aplicada ao laboratório clínico. Mestre em Ciências da saúde pela Universidade de Brasília – UNB. Professora de Biomedicina no Centro Universitário de Brasília. Fabiola.castro@uniceub.com

## 1 Introdução

O termo microbiota intestinal refere-se a uma variedade de micro-organismos vivos principalmente bactérias anaeróbias, que colonizam o intestino logo após o nascimento. É constituído por microbiota nativa e de transição temporária, sendo considerado como um dos ecossistemas mais complexos, com cerca de 1.000 bactérias distintas. Seu estabelecimento é influenciado por múltiplos fatores e chega ao ápice por volta dos dois anos de idade (GUARNER, 2007; BARBOSA *et al.*, 2010).

A primeira fonte de micróbios para a colonização do trato gastrointestinal (TGI) é o parto, principalmente o normal, por ter contato direto com a microbiota fecal da mãe. Seguido então pelo ambiente e amamentação, essa por sua vez sofre grande influência pelo uso de leite humano ou leite industrializado (PENNA; NICOLI, 2001).

A colonização do TGI infantil completa é de extrema importância para a saúde do bebê e posteriormente para o adulto, a sua instalação e manutenção pode reduzir a proliferação e disseminação de bactérias multirresistentes. As bactérias entéricas apresentam funções favoráveis ao hospedeiro como as antibacterianas, imunomodulação e metabólicos nutricionais (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006; WALL *et al.*, 2009).

As principais bactérias que compõe a microbiota entérica são benéficas e/ou probióticas e as nocivas. Como exemplo de probióticas temos as Bifidobactérias e Lactobacilos (*Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, e para as nocivas podem ser citadas a *Enterobacteriaceae* e *Clostridium spp.*. São encontrados também na microbiota entérica a *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Ruminococcus* (SANTOS; VARAVALHO, 2011).

Probióticos são descritos como micro-organismos vivos que, ao serem administrados em quantidades adequadas, oferecem vantagens para a saúde do hospedeiro e a ação destes produtos deve ser demonstrada para cada cepa. Entre seus efeitos destacam-se normalização da microbiota, diminuição da permeabilidade intestinal, proteção contra invasores patogênicos, auxílio nos reestabelecimentos pós antibióticos e estimulação do sistema imunológico (WALL *et al.*, 2009; SANTOS; VARAVALHO, 2011).

Prebióticos são ingredientes alimentares utilizados no crescimento dos micro-organismos no intestino, não são digeridos no intestino delgado, mas são metabolizados no intestino grosso. Tem capacidade para modificar a composição da microbiota colônica, de forma que as bactérias benéficas tornam-se a maioria predominante (ALVES *et al.*, 2008).

A microbiota intestinal é um ecossistema que age de forma simultânea e mútua com as células do hospedeiro por um processo de simbiose, no qual nenhum dos dois é prejudicado. O equilíbrio pode ser mantido através de uma alimentação sistemática rica em probióticos e prebióticos (SAAD, 2006).

A aderência de alguns micro-organismos na parede do intestino é um importante elemento que controla a composição das comunidades epiteliais e do lúmen. Certas bactérias apresentam estruturas de adesão diferentes na sua superfície, citadas como adesinas, as quais possibilitam o reconhecimento nos eritrócitos da mucosa. Sendo possível dessa forma, a adesão da bactéria na parede do intestino e possibilitando a sua multiplicação (BARBOSA *et al.*, 2010).

Os antibióticos em excesso ou administrados de forma incorreta induzem a uma seleção natural, diversas enfermidades diarreicas são causadas por essa assimetria bacteriana no intestino. Desse modo, o trabalho tem por objetivo relatar e explicar a colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro, desde a formação da microbiota normal à colonização por cepas patogênicas, incluindo a associação com probióticos e prebióticos.

## **2 Metodologia**

O referente trabalho é uma revisão bibliográfica narrativa a respeito da colonização da microbiota intestinal. Segundo Cordeiro (2007, p.428) “a revisão da literatura narrativa ou tradicional, quando comparada à revisão sistemática, apresenta uma temática mais aberta. Dificilmente parte de uma questão específica bem definida, não exigindo um protocolo rígido para sua confecção e a busca de fontes não é pré-determinada e específica, sendo frequentemente menos abrangente. A seleção dos artigos é arbitrária, provendo o autor de informações sujeitas a viés de seleção, com grande interferência da percepção subjetiva”.

A pesquisa foi realizada em bases de dados de referência, SCIELO, PUBMED, MEDLINE e CDC utilizando as palavras chaves: microbiota intestinal, microbiota gastrointestinal, colonização bacteriana, transplante de fezes, prebióticos e probióticos. Foram coletados artigos em português, espanhol e inglês, publicados entre os anos 1999 e 2015.

## **3 Desenvolvimento**

### **3.1 Microbiota intestinal**

A microbiota intestinal é considerada um ecossistema essencialmente bacteriano que reside normalmente nos intestinos do homem, exerce o papel de proteção, impedindo o estabelecimento de bactérias patogênicas que geralmente são ocasionadas pelo desequilíbrio da

microbiota. Algumas doenças como a diarreia e a colite pseudomembranosa são provenientes dessa assimetria bacteriana (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006; BARBOSA *et al.*, 2010).

O intestino é considerado um ambiente com amplo número de espécies de bactérias distintas. São encontradas em toda região gastrointestinal, entretanto, no estômago e no intestino delgado encontram-se em menores quantidades devido ao contato e ação bactericida do suco gástrico. No íleo, há uma área de transição e o colón apresenta condições favoráveis para o crescimento bacteriano devido à escassez de secreções intestinais e abrangente fonte de nutrição (GUARNER, 2007).

Existe uma relação de aspecto benéfico entre hospedeiro e microbiota no intestino, sendo fundamental o equilíbrio que favoreça as duas partes. As bactérias que integram o trato gastrointestinal, são em sua maioria anaeróbicas, destacando-se os gêneros bacteroides, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus* e *Fusobacterium* (GUARNER; MALAGELADA JR., 2003).

A microbiota intestinal tem várias funções que são significantes e bem estabelecidas, sendo importantes as de proteção anti-infecciosa que fornecem resistência à colonização por micro-organismos exógenos; a imuno-modulação, que possibilita uma ativação das defesas imunológicas e, por fim, a contribuição nutricional resultante das interações locais e dos metabólitos produzidos oferecendo fontes energéticas e de vitaminas (PENNA; NICOLI, 2001).

A instalação da microbiota ocorre logo após o nascimento. Os neonatos são estéreis, totalmente livres de bactérias, sendo necessário a imediata colonização pelos micro-organismo não patogênicos e que desempenham as funções mencionadas acima. Sua composição definitiva é obtida em torno dos dois anos de idade mantendo-se estável pelo resto da vida (TANNOCK, 1999).

O desenvolvimento e estabelecimento da microbiota intestinal é um mecanismo complexo que recebe influência de fatores externos relacionados ao hospedeiro como o tipo de parto, aleitamento materno ou artificial, contaminação ambiental, uso de antimicrobianos, sistema imune e características genéticas. Esses elementos podem facilitar ou dificultar a instalação do ecossistema (PENNA; NICOLI, 2001; BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

A colonização bacteriana no TGI é realizada por meio de sítios de adesão específicos, que são determinados geneticamente e podem sofrer interferências ou causar alterações nos receptores de células da mucosa. As espécies que se encaixam nesse contexto, colonizam de forma permanente o intestino e tornam-se a microbiota natural do TGI. A permanência das

bactérias no intestino depende dessa ligação, o que exige uma especificidade e possibilita a colonização do hospedeiro (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006; ANDRADE, 2010).

A mãe é a primeira fonte de micro-organismo das crianças. Sendo assim, os bebês de parto normal entram em contato com bactérias mais rápido do que crianças de parto cesáreo, visto que, no parto vaginal tem contato direto com a microbiota fecal materna por meio do canal de parto. Em contrapartida, no parto cesáreo a fonte inicial de contaminação é o meio ambiente, retardando assim o estabelecimento da microbiota, sendo mais comum a colonização por bactérias anaeróbia - *Bacteroides* e *Clostridium* (GROUND *et al.*, 1999; ANDRADE, 2010).

Os recém nascidos amamentados enriquecem a microbiota comensal com bifidobactérias e induzem a inibição de bactérias patogênicas por meio de fatores imunológicos encontrados no leite materno. Entretanto, crianças alimentadas com leites artificiais apresentam uma microbiota mais diversificada com bacteroides, enterobactérias, enterococcus e *Clostridium sp.* (HARMSEN *et al.*, 2000).

A contaminação ambiental varia conforme as normas de higienização estabelecidas e seguidas de cada região, nos países desenvolvidos foi relatado uma redução na carga de bactérias, resultando em uma alteração no padrão da colonização intestinal. Isso pode ser justificado pelas práticas rigorosas de higiene ao nascimento e nos hábitos de vida da população. Por sua vez, crianças nascidas em países pobres estão mais expostas à contaminação ambiental e aos riscos de uma colonização não saudável (ANDRADE, 2010).

### **3.2 Funções da Microbiota Intestinal**

Muitas são as funções desempenhadas e estabelecidas pelo sistema gastrointestinal, a alta atividade metabólica e endócrina do TGI são importantes exemplos que têm influência sobre a saúde e o bem estar do ser humano. As bactérias que colonizam o TGI são determinantes na manutenção da homeostase do hospedeiro. (BERDANI; ROSSI, 2009)

Entre as principais funções da comunidade bacteriana destacam-se a antibacteriana/proteção, imunomoduladora, nutricional e metabólica. Ao longo do TGI, bactérias fazem a barreira de proteção natural, alocadas no intestino por sítios de ligação determinados pela genética (WALL *et al.*, 2009).

#### **3.2.1 Funções antibacterianas, resistência a colonização ou de proteção:**

As bactérias autóctones TGI, exercem a função de proteção e impedem a adesão de microrganismo não benéficos, formando assim uma barreira. Esta barreira mecânica acontece

pela ocupação dos sítios de adesão celulares da mucosa com microbiota autóctone (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

O principal mecanismo desempenhado pela microbiota bacteriana é a resistência à colonização, mais comum no lúmen e nas superfícies da mucosa pela produção de componentes da microbiota de metabólitos tóxicos, como ácidos graxos de cadeia curta e de substâncias antimicrobianas como bacteriocinas. Nesse sentido, as competições por nutrientes são importantes para regular as populações de componentes como a *E. coli*. (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006; BARBOSA *et al.*, 2010).

A homeostase entre as bactérias residentes da microbiota oferece estabilidade para a população microbiana do TGI. O efeito barreira deve-se a facilidade que determinadas bactérias tem de burlar as substâncias antimicrobianas, que bloqueiam a proliferação de bactérias patogênicas e se destacarem na competição por nutrientes e espaço ecológico, ganhando dessa forma maior estabilidade na mucosa intestinal (GUARNER, 2007).

Deve-se ressaltar que a resistência a colonização não é causada unicamente pela microbiota intestinal, outros fatores podem influenciar essas funções como por exemplo, os fatores anatômicos e fisiológicos (incluindo a integridade da mucosa), salivação, secreção de imunoglobulina IgA, produção de ácido graxo, descamação da mucosa e motilidade gastrointestinal (BARBOSA *et al.*, 2010).

### **3.2.2 Função nutricional**

A atividade de algumas bactérias intestinais sobre uma categoria de nutrientes permite um melhor desempenho intestinal. Esse processo acontece normalmente com substratos que não foram digeridos e chegam ao lúmen do cólon, especialmente os carboidratos, que são fermentados e formam ácidos absorvidos pela mucosa. Esse mecanismo é denominado salvamento energético e forma os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) tais como o butirato e propionato, que são a principal fonte nutritiva dos colonócitos e apresentam efeito trófico no epitélio do intestino (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

Os AGCC são dependentes de substratos disponíveis e estão em maiores concentrações do lado direito do cólon. Dentre os substratos mais comuns podemos citar o amido que é butiragênico. Os butiratos atuam como fatores tróficos para as células dos tecidos intactos e diminuem as chances de câncer do cólon. Estudos apontam também os efeitos dos butiratos sobre os mediadores de inflamação, pela capacidade de inibir a expressão das citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ) por meio da inibição da ativação do fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) (BERDANI; ROSSI, 2009).

A ação metabólica da microbiota intestinal é potencialmente similar a desempenhada pelo fígado. A microbiota do TGI sintetiza vitamina K e vitamina do complexo B que são úteis e importantes para o metabolismo do indivíduo. Essas vitaminas são produzidas pelas bactérias *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacilos*, *Clostridium*, *Enterobacterium*, *Veillonella*, *Enterococcus* e *Streptococcus* e são sintetizadas no cólon intestinal (BARBOSA *et al.*, 2010).

### 3.2.3 Função imunomoduladora

No período neonatal a instalação da microbiota está associado com o tecido linfóide intestinal. O estabelecimento desse sistema imunológico local com ação conjunta ao estímulo da microbiota, ativa o sistema imune. O tecido linfóide reconhece as espécies e antígenos que são benéficas ao hospedeiro, procedendo assim uma resposta de tolerância imunológica. Cerca de 80% de todas as células imunológicas ativas do corpo humano estão localizadas no TGI (WALL *et al.*, 2009; ANDRADE, 2010).

A ativação do sistema imunológico se dá por meio da modulação antigênica que mantém o sistema imune intestinal pronto para ter resposta ágil e de maneira pertinente a uma invasão por bactérias não benéficas. A microbiota normal influencia minimizando a resposta para certos antígenos, estimulando células repressoras, levando a imunoestimulação contra bactérias não benéfica e a imunoaceitação da própria microbiota (BARBOSA *et al.*, 2010).

As células epiteliais da mucosa intestinal são as grandes responsáveis pelo reconhecimento inicial do sistema imunológico, o contato direto com a luz intestinal é primordial para que ocorra esse processo. A ativação dos mecanismos de defesa é dependente da rápida detecção de risco por meio dos receptores inatos que identificam componentes estruturais com características de fungos, leveduras e bactérias (QUARNER, 2007).

A microbiota natural do TGI realiza o papel de barreira fisiológica, que é composta pelo epitélio da mucosa do intestino, localizado entre a luz intestinal e o espaço peritoneal. As partes integrantes da barreira correspondem ao epitélio mucoso, o sistema imune local, Placa Peyer, lâmina própria, barreira linfo-epitelial e a circulação hemato-linfática (DOUGLAS; CISTERNA, 2004).

O tecido linfóide ligado ao intestino (GALT) é dividido em duas estruturas funcionais, a Placa de Peyer (PP), local de contato luminal do antígeno com o sistema imune e por linfócitos intra-epiteliais/lâmina própria que estão distribuídos aleatoriamente. A PP é revestida por células M responsáveis pela captura e transporte do lúmen e por células T que acionam os linfócitos B imaturo IgM a trocar o isótopo por IgA (CHAPEL *et al.*, 2003).

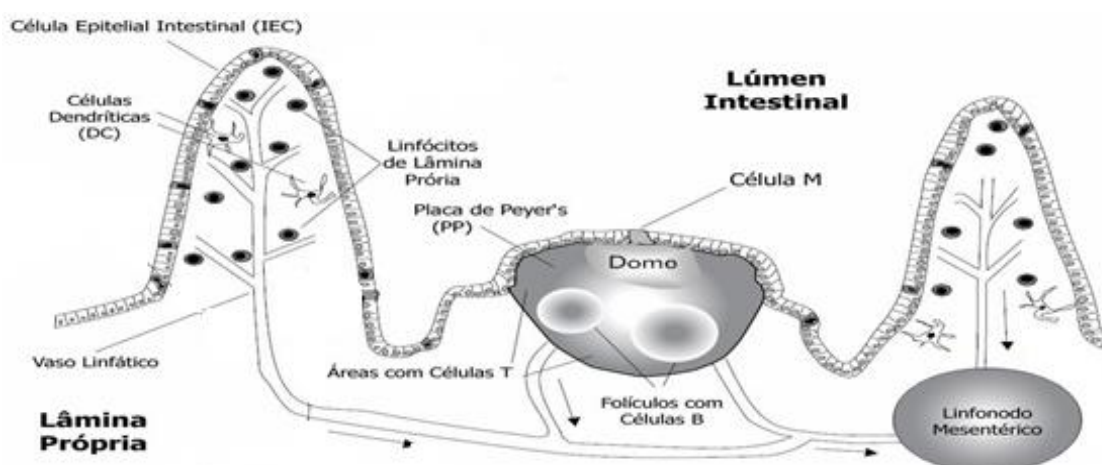


Os anticorpos IgA presentes na mucosa do intestino estão ligados a um grande número de antígenos bacterianos, virais e fúngicos. É resistente à proteólise intraluminal e não ativa o sistema complemento da resposta inflamatória, o que o torna ideal para proteção e prevenção das mucosas. A resposta imune inicial começa nas PP ou nos linfonodos mesentéricos e as bactérias são encontradas nas placas pelas células dendríticas (CAMPOS, 2010).

A atividade do sistema imune acontece no meio intracelular pelas proteínas com domínio de ligação à nucleotídeos e oligomerização (NOD) encontradas no citosol e no meio extracelular pelo receptores Toll Like da membrana. A ativação dos sensores é feita por meio da invasão de bactérias que geram sinais e acionam o núcleo celular, ativando a expressão de genes responsáveis pela síntese de proteínas pró-inflamatórias, normalmente são citocinas e enzimas que geram mediadores inflamatórios (GUARNER, 2007).

O intestino preserva um sistema imune extensivo e altamente ativo. O GALT apresenta células M, que cobrem as placas de Peyer, e realizam o transporte de bactérias e antígenos do lúmen intestinal para o tecido linfoide. Antígenos no lúmen podem ser absorvidos por células epiteliais intestinais, células interdigitais da lâmina própria e células M, ilustrado na figura 1 (PEREZ, 2012; BINNS, 2014).

**Figura 1:** Ambiente imunológico intestinal.



Fonte: Adaptada de CAMPOS, 2010.

Após reconhecimento e ativação do mecanismo de defesa, a imunoglobulina IgA secretora neutraliza as bactérias impedindo que se aderem a parede da mucosa intestinal, segue então a ação dos macrófagos e neutrófilos que as fagocitam. Os anticorpos são coadjuvantes na

destruição das bactérias e em determinados momentos ligam-se a toxinas por elas produzidas, para neutralizar os efeitos desses produtos (MACHADO *et al.*, 2004).

### 3.3 Desequilíbrio da microbiota bacteriana

O desequilíbrio da microbiota pode levar a perda de efeitos imunes normais reguladores na mucosa do intestino, sendo associada a um número de doenças inflamatórias e imuno-mediata. Obter uma homeostase adequada durante o momento de colonização do GTI é um dos principais elementos para a modulação do sistema imune adequada e indução da tolerância imunológica. O não funcionamento desse sistema é a grande causa de doenças auto-imunes ou atópicas (SATOKARI *et al.*, 2014; FRANCINO, 2014).

A disbiose apresenta um agravante quando associada com outros distúrbios, como aumento da permeabilidade intestinal, a constipação intestinal. Em uma microbiota anormal a quebra dos peptídeos e reabsorção de toxinas do lúmen intestinal, ocorrem de maneira inadequada, induzindo o surgimento de patologias pelo não funcionamento das funções da microbiota intestinal (ALMEIDA *et al.*, 2009)

Em seres humanos considerados saudáveis, nota-se uma microbiota estável. Os agentes patogênicos quando adquiridos são rapidamente eliminados devido a presença da microbiota comensal, composto em sua maioria por bactérias anaeróbicas. No entanto, ao obter uma quantidade significativa de bactérias patogênicas como a *Salmonella spp.*, *Vibrio* ou *Estafilococcus*, podem induzir uma desordem na microbiota natural, burlando assim os mecanismos de defesa e gerar sintomas clínicos. Outro importante fator que também influencia nessa alteração da microbiota é o uso de antibióticos (CARLET, 2012).

Fatores internos também são grandes causadores da alteração da microbiota intestinal. Caso não ocorra uma interação simbiótica entre os micro-organismos, o epitélio e os tecidos linfoides intestinais, não ocorrerá as constantes modulações da imunidade adaptativa no ambiente microbiano, levando assim ao desenvolvimento de patologias ao hospedeiro (GUARNER, 2007).

Um dos fatores que tem importante contribuição para o desequilíbrio da microbiota intestinal é a má digestão, onde o estômago produz ácido suficiente para extinguir as bactérias patogênicas ingeridas na maioria das vezes com alimentos. Além disso, outros fatores que também tem importância clínica são o abuso do laxante, o consumo excessivo de alimentos crus, exposição com frequência a toxinas ambientais, disponibilidade de material fermentável e o estado imunológico do hospedeiro (ALMEIDA *et al.*, 2009).

O efeito de alguns antibióticos permanece por longos períodos, produzindo uma seleção dos micro-organismos, proporcionando a perda da microbiota comensal e a propagação de bactérias mais adaptadas. Esse efeito do antibiótico depende do modo de ação do medicamento e o grau de resistência das bactérias. Tratamentos por longos períodos a base de antibióticos promovem a seleção de bactérias que contêm genes de alta resistência a antibióticos, o que leva uma maior preocupação a respeito da propagação dessas bactérias que são mais agressivas ao hospedeiro (JERNBERG *et al.*, 2010).

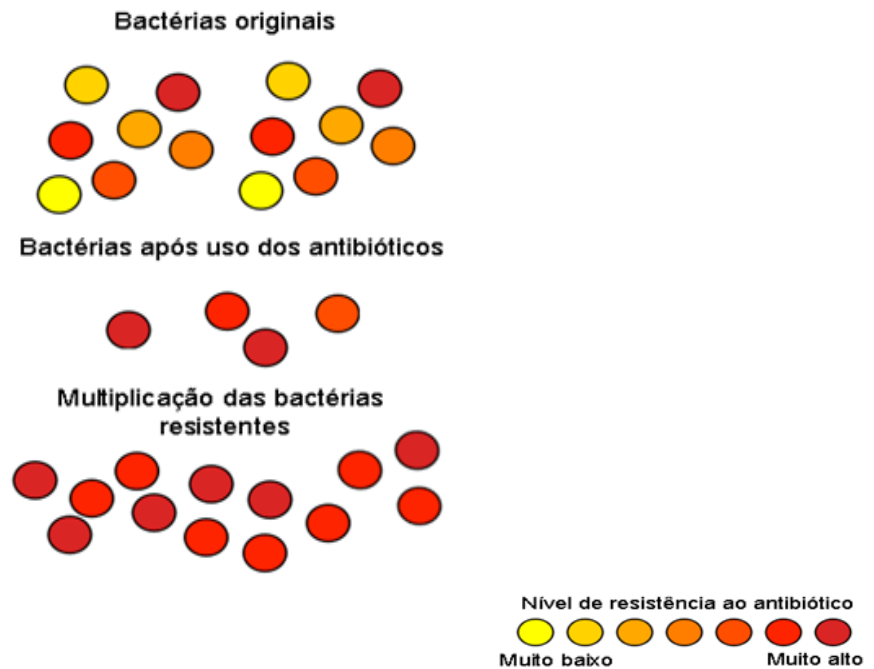
### **3.4 Efeito do uso exagerado de antibióticos**

Um dos grandes problemas para o tratamento em ambiente hospitalar é a infecção causada por bactérias resistentes aos antibióticos mais potentes que estão disponíveis no mercado. Isso tem gerado uma preocupação por ser a causa de infecções hospitalares por bactérias com alto poder de disseminação e difícil tratamento. Acomete principalmente pacientes com sistema imune abalado em unidade de terapia intensiva (UTI) (CARLET, 2012; SANTOS; VARAVALHO, 2011).

O mecanismo de resistência teve seu início com a *Klebsiella pneumoniae* seguida pela *Escherichia coli*. Antigamente, as infecções como pielonefrite e peritonite eram tratadas com drogas associadas à carbapenems, uma classe de antibióticos que era reservada para infecções graves acometidas em pacientes na UTI. No entanto, com a resistência antimicrobiana essa droga não tem mais efeitos, sendo necessário utilizar drogas com alta toxicidade como a colistina (CARLET, 2012).

Determinados tratamentos com antibióticos permanecem com seus efeitos por longos períodos no corpo humano, isso gera uma pressão para a seleção de bactérias. Estudos realizados em culturas e exames moleculares têm mostrado alterações na microbiota após antibiocoterápicos, destacando as comunidades bacterianas mais sensíveis que são destruídas com a medicação e os que sobrevivem e se destacam como resistentes (JERNBERG *et al.*, 2010). A ilustração desse fenômeno pode ser observada na figura 2.

**Figura 2:** Ilustração da seleção antibacteriana.



Fonte: MD. Saúde, 2011

Os antibióticos atuam impedindo o crescimento ou causando a morte das bactérias sensíveis, com isso, ocorre a extensão e a persistência dos antibióticos sobre a microbiota intestinal, o que gera por sua vez a seleção de bactérias multi-drogas resistentes (MDR). De MDR como por exemplo as enterobactérias multi-droga resistente (MDRE), que são resistentes aos antibióticos beta-lactâmico, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos entre outros. (RUPPÉ; ANDREMONT, 2013).

Evidências indicam, portanto, que o uso de antibióticos precoce interfere negativamente sobre a saúde imunológica do hospedeiro. Dessa forma, foram detectados aumentos nos casos de enterocolite necrosante em indivíduos que foram expostos a antibióticos a longos prazos, como os recém nascidos e as crianças cujas mães fizeram uso de antibióticos para durante a gravidez (FRANCINO, 2014).

### 3.5 Patologias associadas com alterações da microbiota intestinal.

A assimetria da microbiota pode induzir o desenvolvimento da enterocolite necrosante, desse modo, ocorre as gastroenterites e enterites pseudomembranosas. A longo período a alteração da composição da microbiota causada tanto pela redução das bactérias benéficas como das potencialmente patogênicas, podem estar associadas com a doença inflamatória do intestino e atopia (SAAD, 2006; ANDRADE, 2009).

**Enterocolite necrosante (EN):** Um das mais prevalentes nas causas de morbidade e mortalidade em recém-nascido de baixo peso ao nascer. Apresenta origem multifatorial e é ocasionada pela imaturidade intestinal e imunológica, infecção, hipóxia e pela composição alterada da microbiota intestinal. As bactérias do intestino tem apresentado forte influência na etiologia da EN, apresentando em sua maioria baixa contagem da microbiota comensal, entre elas a *Bifidobacterium* (PEREZ; MENEZES; D'ACÂMPORA, 2014; FRANCINO, 2014).

O retardo na instalação da microbiota normal do intestino beneficia a enterite pela falta de bactérias protetoras e reduzido desenvolvimento do sistema imunitário local e sistêmico. Dessa forma, existe pouca resistência à colonização intestinal, o que possibilita a presença de necrose. Crianças prematuras por apresentarem ausência da microbiota comensal induzem às muitas bactérias patogênicas presentes na unidade de tratamento intensivo (UTI) causarem a EN (ANDRADE, 2009).

**Atopia:** é uma tendência hereditária a desenvolver patologias alérgicas há evidências de que a microbiota comensal seria um dos elementos impeditivos e fundamentais para o desenvolvimento da tolerância imunológica. A atopia tem maior comprovação clínica e experimental do impacto da microbiota no desenrolar da doença. Crianças que não apresentaram atopia tinham, quando recém-nascidas, maior quantidade de *Clostridium* sp. e menor de *Bifidobacterium* (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

A atopia privilegia reações de hipersensibilidade mediadas por IgE, em resposta a antígenos comuns na alimentação e no ambiente intra e extra celular. É considerada como umas das manifestações da tríade atópica (dermatite atópica, asma e rinite alérgica). Caracterizada como doença inflamatória cutânea crônica, de origem genética apresenta-se com recorrentes eczemas associados a prurido, acometendo superfície cutânea geneticamente alterada, induzindo, por fenômenos imunológicos, a presença de inflamação (LEITE; LEITE; COSTA, 2007).

**Doenças inflamatórias intestinais (DII):** acredita-se que as DII são desencadeadas por anormalidades imunológicas celulares, ou seja, da reatividade anormal dos linfócitos T da mucosa gastrointestinal a uma microbiota normal não patogênica, porém, a origem da patologia continua desconhecida. São caracterizadas por inflamação intestinal crônica não infecciosa e manifestam-se clinicamente por diarreia, dor abdominal, perda ponderal e náuseas. Ocorrem principalmente na doença de Crohn e na retocolite ulcerativa inespecífica (SIMÕES *et al.*, 2003).

Cogita-se que o surgimento dessa patologia ainda é indefinido e estudos apontam que sua etiopatogênica é de origem multifatorial, com cooperação de fatores genéticos, ambientais,

microbiota intestinal e resposta imune. Em relação aos fatores genéticos e ambientais, ainda não estão bem definidos e não são sensíveis as manipulações terapêuticas, dessa forma, a microbiota intestinal e a resposta imune passam a ser as duas categorias utilizadas para tratamentos (BURGOS *et al.*, 2008).

### 3.6 Relação dos fatores probióticos e prebióticos

Muitos estudos afirmam que os micro-organismo habituais do intestino (comensais) não são apenas habitantes passivos do TGI, mas se relacionam e interagem com o hospedeiro de maneira bastante eficaz. São na verdade, moduladores dos efeitos de bactérias nocivas e auxiliam nas funções exercidas pela microbiota no intestino (SAAD, 2006).

Muitos nutrientes como probióticos e prebióticos apresentam características funcionais que colaboram com a melhoria da microbiota intestinal do cólon e o equilíbrio da manutenção da saúde. Na década de 80, os japoneses empregaram o termo de alimento funcional para esses alimentos, sendo descritos como “alimentos utilizados como parte de uma dieta normal e que demonstram benefícios fisiológicos e/ou reduzem o risco de doenças crônicas.” (RAIZEL *et al.*, 2011).

Probióticos são definidos pela Organização Mundial da Saúde como “micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas conferem um efeito benéfico à saúde do hospedeiro”. Tem por sua vez, a tendência de agir mutuamente com as bactérias comensais quando administrados em quantidades adequadas (SAAD, 2006; WALL *et al.*, 2009; CARLET, 2012).

Os probióticos são caracterizados e indicados para preservar e reestabelecer a homeostase do intestino. A ação dos probióticos sobre o TGI inclui fatores como efeitos antagônicos, competição e efeitos imunológicos. São utilizadas em sua maioria bactérias de ácido láctico e bifidobactérias, podendo ser úteis também certos fungos e leveduras principalmente a *Saccharomyces boulardii* (SAAD, 2006; CARLET, 2012).

É plausível constatar o grande papel da utilização de probióticos no controle e regeneração da microbiota. Foi comprovada a eficiência dos probióticos na prevenção e tratamento de diarreia associada aos antibióticos, principalmente após longa exposição. Os bons resultados de tratamentos feitos com probióticos proporcionam uma diminuição na duração da diarreia aguda e na permanência no hospital (ANDRADE, 2010; SANTOS; VARAVALHO, 2011).

As principais bactérias introduzidas nos alimentos funcionais probióticos são dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, em menor quantidade *Enterococcus faecium*. Entre as *Bifidobacterium* temos a *B. bifidun*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. animalis*, *B. longum* e *B. thermophilum*. Dentre os *Lactobacillus*: *Lb. Acidophilus*, *Lb. Helveticus*, *Lb. Casei* – subsp. *Paracasei* e *tolerans*, *Lb. Plantarum*, *Lb. Rhamnosus* e *Lb. Salivarius*. As bifidobactérias expulsam bactérias putrefativas, causadoras de problemas intestinais e indisposições gástricas, aos mesmo tempo que restabeleciam-se como seres predominantes no intestino (SAAD, 2006; SANTOS; VARAVALHO, 2011).

Tão importante quanto o probiótico é o prebiótico, cuja definição é de um ingrediente fermentado que provoca mudanças na formação e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, oferecendo assim, benefícios sobre a saúde do hospedeiro. Os prebióticos são carboidratos não-digeríveis que afetam e influenciam favoravelmente o hospedeiro, estimulando seletivamente a proliferação e funções de bactérias não-patogênicas no cólon (ALVES, 2008; WANG; DONAVAM, 2014).

Pesquisas indicam que os prebióticos promovem o crescimento de micro-organismos comensais como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, melhoram a motilidade intestinal e o esvaziamento gástrico. São encontrados em vários tipos de alimentos, dentre eles, leite materno e fórmulas infantis industrializadas. Sua constituição é basicamente de carboidratos de tamanhos diferentes, que podem variar em mono, dissacarídeo, oligossacarídeos, até grandes polissacarídeos (GRITZAND; BHANDARI, 2014).

Resistência às enzimas salivares, pancreáticas e ao ácido estomacal são algumas das características necessárias para um prebióticos, não podem sofrer hidrólise enzimática ou ser absorvidos no intestino delgado. Devem ser metabolizados no colón, por bactérias benéfica. Dentre as principais substâncias prebióticas temos a lactulose, lactiol, xilitol, inulina e alguns oligossacarídeos não digeríveis (ex.: frutooligossacarídeo – FOS) (ALVES *et al.*, 2008).

Os prebióticos tem a capacidade de inibir a multiplicação de patógenos, oferecendo benefícios a saúde do hospedeiro. Atuam com maior frequência no intestino grosso e estimulam o crescimento dos grupos endógenos da microbiota intestinal, como as bifidobactérias e os lactobacilos (BADARÓ *et al.*, 2008).

O êxito dos prebióticos depende essencialmente da sua não-hidrolização pelas enzimas digestivas, possibilitando assim, atingir o intestino grosso intacto, lugar que ocorrerá a sua fermentação e digestão. Sua função principal é estimular o crescimento e/ou ativar o metabolismo de bactérias não-patogênicas no TGI. Atuam por sua vez, bloqueando sítios de

aderência, imobilizando e reduzindo a capacidade de fixação de algumas bactérias patogênicas no intestino (BRITO *et al.*, 2014).

A classificação dos prebióticos se baseia em fibras solúveis, insolúveis ou mista, podendo ser fermentáveis ou não-fermentáveis. As fibras prebióticas de maiores importâncias são a inulina e a FOS, sintetizado a partir da hidrólise da inulina pela enzima inulase. Os dois são frutanos (polissacarídeos e oligossacarídeos de origem vegetal), fibras insolúveis e fermentados não digeridos por enzimas digestivas e sua diferença está no grau de polimerização, ou seja, no número de monossacarídeos que compõe a molécula (RAIZEL *et al.*, 2011).

Os probióticos e prebióticos agem diretamente interligados e essa simetria gera os produtos simbióticos. O consumo desses nutrientes eleva a ação benéfica de cada um deles, devido ao estímulo de cepas probióticas conhecidas que levam à escolha dos pares simbióticos substrato-microrganismo ideais para o TGI. São encontrados em diferentes alimentos, sendo probióticos encontrados em iogurtes, produtos lácteos fermentados e suplementos alimentares e os prebióticos encontrados na cebola, chicória, alho, alcachofra, cereais, aspargos, beterraba, banana, trigo entre outros (BADARÓ *et al.*, 2008; RAIZEL *et al.*, 2011).

### 3.7 Transplante de Microbiota Fecal

O Transplante de Microbiota Fecal (TMF) é definido como o método pelo qual bactérias comensais, pertencentes ao TGI de pessoas saudáveis, são inseridas em pacientes com infecções bacterianas no intestino, por intermédio de tubos nasogástricos ou colonoscopia ilustrados na figura 3. Com o objetivo de restaurar a microbiota natural, essa terapia é mais indicada em infecções persistentes, em especial as causadas por *Clostridium difficile* (VYAS; AEKKA; VYAS, 2015).

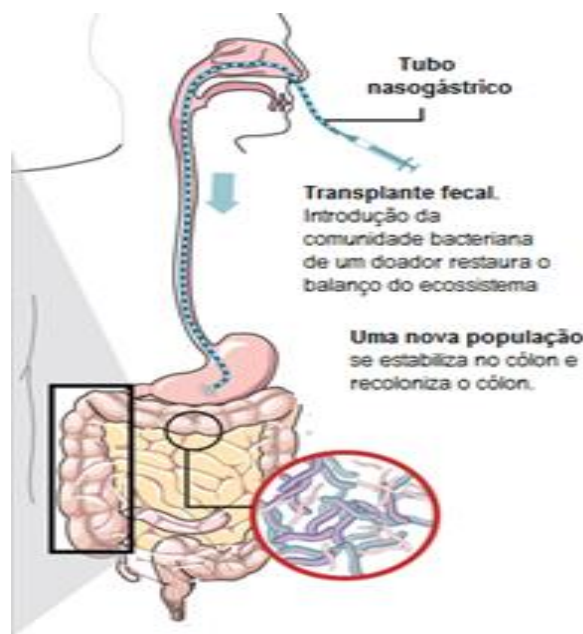
Embora o TMF seja considerado uma terapia experimental nos dias atuais, tem sido relatada desde 1958, quando documentada na literatura médica, onde descrevia quatro pacientes que apresentaram melhoras dos sintomas com 48 horas após o transplante. A taxa de cura em todo o mundo chega a 93%, evidenciando assim como um tratamento seguro e eficaz para infecções recorrentes de *C. difficile* grave (RAY; SMITH; BREAU, 2014).

A seleção do doador é feita preferencialmente pelo cônjuge ou parentesco próximo, caso não encontre compatibilidade, faz a escolha por um doador não-aparentado. Os critérios para escolha consistem em pesquisa por patógenos em sangue, fezes e questionário no protocolo de triagem que apresentam informações de comportamentos de alto risco, realização de tatuagem ou piercing recentes, uso de drogas ilícitas, múltiplos parceiros sexuais, pessoas com recente



viagens recentes para áreas com alto risco de infecções entéricas ou incidência de bactérias resistentes (KAPEL *et al*, 2014).

Figura 3: Método utilizado para realização do TMF.



Fonte: Adaptada de Leite, 2015.

Estudos têm revelado os efeitos dinâmicos do TMF em outras patologias tais como a doença inflamatória do intestino, a síndrome do intestino irritável, obesidade e diabetes tipo II. Contudo, não há relatos randomizados publicados em artigos que certifiquem essa terapia para as situações clínicas citadas (SINGH *et al*, 2014).

Apesar de todos os benefícios do TMF, ainda existe uma grande preocupação quanto aos resultados e consequências desse procedimento. A falta de dados e informações a longo prazo, a não padronização e a falta de consenso sobre o protocolo a ser seguido, a periculosidade de transmitir outros tipos de patógenos, são itens que ainda necessitam para se ter uma maior tranquilidade e aceitação para tal procedimento. (MOAYYEDI *et al.*, 2014)

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microbiota intestinal apesar de pouco estudada tem mostrado grande influência na saúde e doença do hospedeiro. Dessa forma, tem grande importância a sua estabilização e manutenção completa desde a infância até a vida adulta, com o intuito de sofrer menos interferência dos fatores internos e externos que desencadeiam alterações da microbiota e levam

a determinadas patologias. Muitas são as funções realizadas pelo trato gastrointestinal (TGI), que estão ligadas a nutrição, ao sistema-imune por meio da barreira imunológica e a antimicrobiana pelo mecanismo de defesa. Falha nestas funções podem ser as causadoras de doenças relacionadas com o TGI.

Entre as terapias utilizadas para essas doenças incluem a alimentação rica em prebióticos e probióticos e o uso de antibiótico de maneira correta. O transplante que ainda está em fase experimental, porém, tem sido descrito como um método promissor e eficaz, especialmente para pacientes com infecção por *Clostridium difficile*, percebe-se então a necessidade de maiores pesquisas e estudos deste tratamento para que tenha a padronização da técnica.

As bactérias são vistas muitas vezes apenas como patogênicas, no entanto, através deste estudo. Nota-se que também são essenciais a vida e saúde humana. Portanto, deve existir uma simbiose e/ou simetria entre o hospedeiro e as bactérias, uma espécie de mutualismo, a qual ambos se beneficiem em prol da saúde do hospedeiro.

Uma das dificuldade encontrada para realização deste trabalho é a falta de artigos e bibliografias recentes a respeito do tema. Neste sentido, é necessário que haja mais pesquisas, por tratar-se de um assunto pouco estudado, mas que tem interferência direta na saúde do hospedeiro.

## 5 Referências bibliográficas

ALVES, C. *et al.* Probióticos, prebióticos e simbiótico – artigo de revisão. **Saúde e Ambiente em Revista**. Duque de Caxias, v.3, n.1, p. 16-33, jan./jun. 2008.

ALMEIDA, L *et al*, Disbiose Intestinal. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**. São Paulo,v. 24, n.1, p. 58-65, jan.2009.

ANDRADE, A. **Microflora intestinal: uma barreira imunológica desconhecida**. 2009/2010. Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar na Universidade do Porto, Portugal, 2009/2010.

BADARÓ, A. *et al.* Alimentos probióticos: aplicações como promotores da saúde humana – parte 1. **Revista Digital de Nutrição**, Ipatinga, v.2, n.3, p.1-26, ago./jun.2008.

BARBOSA, F.*et al.* Microbiota indígena do trato gastrintestinal. **Revista de biologia e ciência da terra**, v. 10, n. 1, p.78-93, jan./jun. 2010.

BERDANI, R; ROSSI, E. Microbiota intestinal e probióticos: implicações sobre o câncer de cólon. **Jornal Português de Gastreenterologia**, Lisboa. v. 15, n , p. 19-28, jan./fev. 2009.

BINNS, N. **Probiótico, prebióticos e a microbiota intestinal**. Bruxelas: Ilse Europa, 2014.

BRANDT, K; SAMPAIO, M; MIUKI, C. Importance of the intestinal microflora. **Pediatrics**, São Paulo, v.28, n.2, p.117-127, ago./set. 2006.

BRITO, J. *et al.* Probiótico, prebiótico e simbiótico na alimentação de não-ruminantes. **Revista Eletrônica Nutrime**, Viçosa, v. 11, n.1, p.3070-3084, jan./fev. 2014.

BURGOS, M. *et al.* Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo na terapia nutricional?. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo. v. 23, n. 3, p. 184-189, mai.2008.

CAMPOS, I. A. **Avaliação da atividade imunomoduladora de *Zymonas mobilis* UFPEDA 202**. 83f. Dissertação de mestrado apresentada ao programa de pós-graduação em biotecnologia industrial da Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2010.

CARLET, J. The gut is the epicenter of antibiotic resistance. **Journal Antimicrobial Resistance & Infection Control**, Paris, v.1, n.1, p. 39, nov. 2012.

CHAPEL, H. *et al.* **Imunologia para o clínico**. 4. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.

DOUGLAS, C. R; CISTERNAS, J. R. **Fisiologia clínica do sistema digestório**. Ed. São Paulo: Tecmed, 2004.

FRANCINO, M. P. Early development of the gut microbiota and immune health. **Pathogens**. Basel. v. 3, n.3, p. 769-790, set. 2014.

GRITZ, E. C.; BHANDARI, V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. **Frontiers in pediatrics**. Switzerland, v. 3, n. 17 p. 1-12, mar. 2015.

GROLUND, H. *et al.* Fecal microflora infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery: **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Amsterdã, v. 28, n.1, p.19-25, jan. 1999.

GUARNER, F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 22, n.2, p. 14-19, mai. 2007.

GUARNER, F; MALAGELADA, J.R. Gut flora in health and disease. **Lancet**, New York, v.8, n.361, p.512-519, feb. 2003.

HARMSE, B. *et al.* Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Amsterdã, v.30, n.1, p.61-67, jan. 2000.

JERNBERG, C *et al.* Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. **Microbiology**, Reading, v.156, n.11, p. 3216-3223, nov. 2010.

KAPEL, N. *et al.* Practical implementation of fecal transplantation. **European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Londres, v. 20, n.11, p. 1098-1105, nov. 2014.

LEITE, D. **Transplante fecal: restaurando nosso ecossistema interno.** Disponível em: <<http://www.microbiologia.ufrj.br/informativo/novidades-sobre-microbiologia/448-transplante-fecal-restaurando-nosso-ecossistema-interno>>. Acesso em: 04 maio 2015.

LEITE, R., LEITE A.A.C.; COSTA, I. M. C. Dermatite atópica: uma doença cutânea ou uma doença sistêmica? A procura da resposta na história da dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro. v.82, n.1, p. 71-78, jan./feb. 2007.

LI, M; WANG, M; DONAVAN, S. M. Early Development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. **Thieme Medical Publishers**, New York. v. 32, n. 1, p. 74-86, jan. 2014.

MACHADO, P. *et al.* Mecanismo de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro. V, 79, n.6, p. 647-664, nov./dez. 2004.

MD. SAÚDE. **Antibióticos/ tipos, resistência e indicação.** 2011. Disponível em: <<http://www.mdsaude.com/2011/02/antibioticos.html>>. Acesso em: 25 de abril de 2015.

MOAYYEDI, P. *et al.* Canadian association of gastroenterology position statement: Fecal microbiota trasplante therapy. **Canadien Journal of Gastroenterology et Hepatology**, Canadá v, 28, n.2, p.66-68, fev. 2014.

PENNA, F; NICOLI, J. Influence of colostrum on normal bacterial colonization of the neonatal gastrointestinal tract. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.77, n.4, p.251, jul/ago, 2001.

PEREZ, D. P. **Avaliação do uso de *Lactococcus lactes* produtores ou não da proteína do choque térmico 65 como estratégia imunomodulatória em camundongos com alergia alimentar experimental à ovalbumina.** 109 f. Dissertação de mestrado, apresentada ao programa de pós-graduação em biologia celular da UFMG, Belo Horizonte. 2012.

PEREZ, H. J.; MENEZES, M. E.; D'ACÂMPORA, A. J. Microbiota intestinal: Estado da arte. **Acta Gastroenterológica Latinoamericana**, Buenos Aires. v. 44, n.3, p. 265-272, out. 2014.

RAIZEL, R. *et al.* Efeitos de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. **Revista Ciências & Saúde**, Porto Alegre, v.4, n.2, p. 66-74, jul./dez. 2011.

RUPPÉR, E; ANDREMONT, A. Causes, consequences, and perspectives in the variations of intestinal density of colonization of multidrug-resistant enterobacteria. **Frontiers Microbiology**, Lausanne, v. 4, p. 1-10, mai. 2013.

RAY, A; SMITH, R; BREAUX, J. Fecal microbiota for *Clostridium difficile* infection: The ochsner experience. **The Ochsner jornal**, United States. v. 14, n.4, p. 538-544, 2014.

SAAD, S. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Tocantins, v. 42, n.1, p. 1-16, mar. 2006.

SANTOS, R; VARAVALHO, M. A importância de probiótico para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal. **Revista Científica do ITPAC**, São Paulo, v. 4, n.1, p. 40-49, jan. 2011.

SATOKARI, R. *et al.* Fecal transplation Treatment of antibiotic-induced, noninfectious colitis and long-term microbiota follow-up. **Hindawi Publishing Corporation**, New York, v. 2014, n.913867, p.1-7, nov.2014.

SIMÕES, M. *et al.* Opções terapêuticas para doenças inflamatórias intestinais: revisão. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 23, n.3, p. 171-182, jul./set. 2003.

SINGH, R. *et al.* The potential beneficial role of faecal microbiota transplantation in diseases other than Clostridium difficile infection. **Clinical microbiology and infection**, England, v. 20, n. 1, p. 1119-1126, nov.2014.

TANNOCK, G. The normal microflora: an introduction. In: TANNOCK, G. **Medical importance of the normal microflora**, Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1999. p. 1-23.

VYAS, D; AEKKA, A; VYAS, A . Fecal transplant policy and legislation. **World Journal of Gastroenterogy**, Pleasanton, v. 21, n.1, p. 6-11, jan. 2015.

WALL, R *et al.* Role of gut microbiota in early infant development. **Clinical Medicine: Pediatrics**, Ireland, v.3, p. 45-54, mar. 2009.